Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Dietrich Plester

DIE AUSWIRKUNGEN DER UNTERBINDUNG DES DUCTUS PAROTIDEUS AUF DIE GEWEBE DER GLANDULA PAROTIS BEIM KANINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Alfred Müller
aus
Blaubeuren

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0053

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Dietrich Plester

DIE AUSWIRKUNGEN DER UNTERBINDUNG DES DUCTUS PAROTIDEUS AUF DIE GEWEBE DER GLANDULA PAROTIS BEIM KANINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Alfred Müller
aus
Blaubeuren

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister

Berichterstatter: Professor Dr. E. Steinbach

(Professor Dr. D. Plester)

Meinen Eltern gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1.0.	EINLEITUNG	1
2.0.	ANATOMISCHE UND HISTOLOGISCHE ERLAUTERUNGEN	3
3.0.	LITERATURÜBERSICHT	5
3.1.	Lichtmikroskopische Befunde	5
3.2.	Elektronenmikroskopische Befunde	13
4.0.	TIEREXPERIMENTELLER TEIL	15
4.1.	Zur technischen Durchführung	15
4.1.1.	Vorbemerkungen	15
4.1.2.	Narkosetechnik	17
4.1.3.	Operatives Vorgehen	18
4.1.4.	Histologische Technik	19
4.1.5.	Gegenstand der makroskopischen Untersuchung	22
4.1.6.	Gegenstand der mikroskopischen Untersuchung	22
4.2.	Ergebnisse der eigenen Tierexperimente	24
4.2.1.	Ohrspeicheldrüsen ohne Unterbindung des Hauptausführungsganges	24
4.2.2.	Ohrspeicheldrüsen mit Unterbindung des Hauptausführungsganges	27
4.2.2.1.	12 Stunden nach Gangunterbindung (3 Tiere)	27
4.2.2.2.	24 Stunden nach Gangunterbindung (3 Tiere)	27
4.2.2.3.	48 Stunden nach Gangunterbindung (3 Tiere)	28
4.2.2.4.	10 Tage nach Gangunterbindung (3 Tiere)	29
4.2.2.5.	2 Wochen nach Gangunterbindung (3 Tiere)	30

4.2.2.6. 4 und 8 Wochen nach Gangunterbindung (jeweils 3 Tiere) 31
4.2.2.7. Zusammenfassung der Ergebnisse 33

5.0. DISKUSSION 36
5.1. Diskussion der makroskopischen Befunde 36
5.2. Diskussion der mikroskopischen Befunde 36

6.0. ZUSAMMENFASSUNG 42

7.0. BILDTEIL 43

8.0. LITERATURVERZEICHNIS 52

1.0. EINLEITUNG

Die Unterbindung des Ductus parotideus zur Erzeugung einer Atrophie des sezernierenden Drüsenparenchyms der Glandula parotis wurde schon von MORESTIN (1917) und IVY (1918) als einfaches und sicheres Verfahren zur Behandlung persistierender Speichelfisteln nach Kriegsverletzungen angegeben. Mit demselben Verfahren konnten BARON (1961) sowie BARON und OBER (1962) 6 Speichelfisteln mit traumatischer Genese erfolgreich behandeln. Zur Therapie von chronisch-rezidivierender Parotitis, Mikulicz'scher Krankheit und Sjögren-Syndrom wurde die Ligatur des Parotisausführungsganges - zum Teil in Verbindung mit Röntgenbestrahlung - von DIAMANT (1958), WALLENBORN et al. (1964), VOGT (1974) und LEAKE et al. (1974) vorgeschlagen.

Als Ursachen der Atrophie wurden neben einfacher Druckerhöhung im Gangsystem (BRUSIS,1903; SABUSSOW,1927; VOGT,1974) auch die Freisetzung von Cytotoxinen (GOLJANITZKI,1924) sowie Sekretstau in Kombination mit Membranschädigungen, Elektrolyt- und pH-Verschiebungen diskutiert (HIRSCH-HOFFMANN und SEIFERT,1973). Dagegen glaubte LANGEMAK (1904) noch an eine sekundäre Verdrängung des Drüsenparenchyms durch Bindegewebshyperplasie infolge eines interstitiellen Ödems.

Relativ unterschiedliche Beurteilung fand auch seit jeher der Grad der entzündlichen Reaktion in den Geweben

der Parotis nach experimenteller Gangunterbindung, der von leichter Infiltration mit Lymphozyten und Leukozyten über auffälligen interstitiellen Zellreichtum in Form von Histiozyten, Lymphozyten und Plasmazellen (DIETZ,1955) bis hin zur völligen Verdeckung aller Drüsengewebe mit "lymphoiden" Zellen reichte (GOLJANITZKI,1924) und nicht zuletzt deshalb besondere Beachtung verdient.

2.0. ANATOMISCHE UND HISTOLOGISCHE ERLÄUTERUNGEN

Die Glandula parotis des Kaninchens ist wie bei allen Mammalia eine rein seröse Drüse und entwicklungsgeschichtlich als stark ausgebildete Buccaldrüse aufzufassen. Sie liegt hinter dem Kiefergelenk, ventral und caudal des Ohres. Ihr Ausführungsgang verläuft zwischen Wangenhaut und Kaumuskel zu dessen Vorderrand und mündet gegenüber den oberen Backenzähnen in das Vestibulum oris (IHLE et al.,1927). Umgeben ist die Ohrspeicheldrüse von einer bindegewebigen Kapsel, der Fascia parotidea, deren äußeres Blatt eine Fortsetzung der oberflächlichen Halsfascie darstellt. Im Inneren der Drüse teilt sich der Nervus facialis in einen oberen und unteren Hauptstamm und verlässt die Parotisloge cranial des Ductus parotideus an ihrem vorderen oberen Rand.

Lichtmikroskopisch besonders auffällig ist zunächst die große Anzahl der Acini oder Endstücke, die in Gestalt und Zellzahl sehr verschieden sein können, in der Regel jedoch aus 4 bis 6 pyramidenförmigen Zellen mit lumenwärts gerichteter Spitze bestehen. Die Acinuslumina sind im Vergleich zum Acinusdurchmesser verhältnismäßig gering. An die Acini schließen sich übergangslos die kubischen Zellen der Schaltstücke an. Acini und Schaltstücke sind von flachen Myoepithelien (Korbzellen,LEONHARDT,1971)umgeben.Den direkten Anschluß an die Schaltstücke bilden die weitlumigeren Streifenstücke mit einem hochprismati-

schen Epithel und mit basaler Streifung, die durch parallele Anordnung von Mitochondrien zustandekommt. Die Fortsetzung der Streifenstücke wiederum bilden die interlobulären Ausführungsgänge, die häufig von größeren Gefäßen (Arterien, Venen) begleitet werden und in Bindegewebssepten verlaufen, welche die Drüse in zahlreiche Läppchen verschiedener Größe unterteilen (TAMARIN und SREEBNY,1965).

Somit unterscheidet sich die Glandula parotis des Kaninchens weder in ihrer anatomischen Lage noch im histologischen Bau wesentlich von der des Menschen (BARGMANN, 1956; BUCHER,1973).

3.0. LITERATURÜBERSICHT

Mit der Auswirkung der Gangunterbindung auf die Gewebe der großen Kopfspeicheldrüsen verschiedener Tierarten (Hund, Kaninchen, Katze, Ratte, weiße Maus) haben sich besonders MARZOCCHI und BIZZOZERO (1903), GOLJANITZKI (1924), SABUSSOW (1927), DIETZ (1955), WALLENBORN et al. (1964), HIRSCH-HOFFMANN und SEIFERT (1973), LEAKE et al. (1974), EMMELIN et al. (1974), HARRISON und GARRETT (1972, 1976), BRUSIS (1903), LANGEMAK (1904), JUNQUEIRA (1951), BHASKAR et al. (1956), HIRSCH-HOFFMANN (1972) sowie TAMARIN (1967) befasst.

Allen Autoren gelang es dabei, Veränderungen an den verschiedenen Drüsengeweben histologisch nachzuweisen, die jedoch sowohl in ihrem Ausmaß als auch im zeitlichen Ablauf mehr oder weiniger stark differierten.

3.1. Lichtmikroskopische Befunde

Schon 1903 untersuchten MARZOCCHI und BIZZOZERO lichtmikroskopisch die Veränderungen der Drüsengewebe nach Unterbindung des Ductus parotideus an 16 Hunden. In ihren Ergebnissen beschrieben sie eine Erweiterung der Lumina von Acini und Ausführungsgängen, verbunden mit einer Abflachung und allmählichem Schwund sämtlicher Epithelien. Parallel dazu stellten sie eine Infiltration mit mehrkernigen Zellen und geringe Vermehrung des Bindegewebes fest.

Die von GOLJANITZKI 1924 an der Parotis von Kaninchen durchgeführten Versuche hatten das erklärte Ziel, eine der Atrophie des Drüsenparenchyms gegenläufige Wucherung bestimmter "interstitieller inkretorischer Zellen", denen er verjüngende Wirkung auf den Organismus zuschrieb, nachzuweisen. Seine Beobachtungen an der Parotis reichten von einer anfänglichen ödematösen Schwellung mit Erweiterung des Ausführungsgangsystems über sehr starke Infiltration der gesamten Drüse mit "lymphoiden" Zellen bis hin zum Auftreten nekrotischer Herde und einem Verschwinden der epithelialen Strukturen. Eine inkretorische Funktion der Parotis sah er durch das vermehrte Auftreten von "Sternzellen" als erwiesen an. Als bemerkenswert müssen auch erhebliche pathologische Veränderungen in Form von Gangerweiterungen und Nekrosen, sowie rundzelligem Infiltrat auch der gesunden, nichtoperierten Seite eingestuft werden.

1927 versuchte es SABUSSOW erneut, an 10 Kaninchen mit einseitiger Unterbindung des Ductus parotideus einen Einblick in die ablaufenden Vorgänge im Speicheldrüsengewebe zu gewinnen und die Frage nach der Anwesenheit spezifischer inkretorischer Zellelemente, wie sie GOLJANITZKI postulierte, einer Klärung näher zu bringen. Die makroskopische Beurteilung ergab nach 5-tägiger Unterbindung eine leichte Schwellung des Ausführungsganges, welche sich mit fortschreitender Versuchsdauer bis auf 4 mm Durchmesser vergrößerte. Die Drüse selbst wies zunächst eine normale

Konsistenz und Farbe auf, wurde zunehmend ödematöser und zeigte eine Änderung der Farbe ins Grünliche. An den nicht-operierten Drüsen der kontralateralen Seite konnten weder makroskopisch noch mikroskopisch Veränderungen gegenüber einer Normaldrüse festgestellt werden. Ebensowenig ließ die mikroskopische Auswertung der ersten drei Versuche (5,10,15 Tage) markante Veränderungen erkennen. Lediglich die intra- bzw. interlobulären Ausführungsgänge erschienen gestreckt und begannen ihre regelmäßige Struktur zu verlieren. Bei den Versuchen mit 19-,27-,28-, 31-,53-tägiger und 2-monatiger Frist erfolgte eine Umwandlung des Parenchyms in ein System von Röhren verschiedener Lumina, starke Erweiterung der großen Ausführungsgänge, Wucherung des interstitiellen Bindegewebes mit leukozytärer Infiltration sowie eine Hypertrophie der Korbzellen. Bei Versuchsabschluß war es dem Verfasser unmöglich, die einzelnen Abschnitte der Drüse zu differenzieren, da die Epithelien der Acini den Charakter der flacheren Schaltstückepithelien angenommen hatten. Parallel zu den strukturellen Veränderungen verlief eine quantitative Verringerung der Sekretionsprodukte mit einerAbnahme der Sekretgranula in den Acinuszellen. Während der gesamten Versuchsdauer ergaben sich keine Hinweise für die Existenz spezifischer Zellen mit inkretorischer Funktion.

Als DIETZ 1955 im Rahmen einer eigenen Versuchsreihe an Kaninchen beidseitig die Ausführungsgänge der Glandula submandibularis und einseitig der Parotis unterband,

stimmten die histologischen Befunde beider Drüsen in den wesentlichen Punkten überein. So beschrieb er die Ausweitung des Gangbaumes bis in die Endstücke hinein sowie eine Verminderung und schließlich das völlige Versiegen der Produktion der Sekretgranula. Im Gegensatz zu SABUSSOW (1927) fand er keine Hypertrophie der Myoepithelien und keine Wucherung der interstitiellen Zellen GOLJANITZKIS mit endokriner Funktion.

An 39 Kaninchenohrspeicheldrüsen verglich WALLENBORN et al. 1964 die durch Unterbindung des Ductus parotideus entstandenen Veränderungen der Drüse mit radiogenen Veränderungen. Seine Versuche dauerten zwischen 3 und 62 Wochen. Da es ihm selbst unter dem Operationsmikroskop zu unsicher erschien, den Ausführungsgang selektiv darzustellen und zu unterbinden, unterband er mit mehreren, sich überlappenden Nähten, die er zusätzlich durch den darunterliegenden Muskel und dessen Fascie führte, alle als Ausführungsgang in Frage kommenden Strukturen. Auf diese Weise gelang es ihm, in 23 von 25 Fällen, je nach Versuchsdauer eine schwache, mittelgradige und hochgradige Atrophie sowie eine Erweiterung des Ductus parotideus zu erzeugen. Als Ergebnis erhielt er von der 3. bis 19. Woche fast ausschließlich eine geringe Atrophie. Erst ab der 20. bis zur 62. Woche nach Versuchsbeginn beobachtete er eine mittel- bis hochgradige Atrophie. Zwei Fälle ohne Atrophie und Gangerweiterung deklarierte er als Operationsfehler. Die Auswertung der Fälle mit Röntgenbestrahlung

der Drüse mit Dosen zwischen 500 und 2000r zeigte im Vergleich mit der Gangunterbindung verstärkte Atrophie im vergleichbaren Zeitabschnitt. Die klinische Anwendbarkeit seiner Experimente sah er in Übereinstimmung mit MORESTIN, IVY, DIAMANT und BARON besonders in der Behandlung persistierender Parotisfisteln und chronisch rezidivierender Parotitis. Als Nebenbefund seiner Arbeit beschrieb er einen zusätzlichen Ausführungsgang der Glandula submandibularis, der über dem Masseter in den Ductus parotideus münden sollte.

1973 stellten HIRSCH-HOFFMANN und SEIFERT ausführliche Untersuchungen an der Ratten-Parotis nach Gangligatur an. Dabei fanden sie bereits nach 6 Stunden eine Abnahme der Sekretgranula und eine starke Verlagerung der Acinuszellkerne nach basal. Nach 24 Stunden kam es zur Acinusauflösung, wobei einzelne Acinuszellnekrosen zu beobachten waren. 48 Stunden nach Versuchsbeginn hatten die Acini sehr stark an Größe abgenommen und die Zellkerne wurden optisch hell. Nach 72 Stunden fanden sich im Bereich der Acinusepithelien alle Stadien der Nekrose. Die Auswirkungen auf das Ausführungsgangsystem verliefen ähnlich stürmisch. So waren 12 Stunden nach der Ligatur die Lumina der Schalt- und Streifenstücke erheblich vergrössert. Partielle Epitheldestruktionen zeigten sich nach 48 Stunden; deutlicher Umbau nach 78 Stunden. Schon nach 25 Versuchstagen war eine Differenzierung des Gangsystems nicht mehr möglich. Die stark dilatierten Gangabschnitte

waren von kubischen bis länglich-ovalen Zellen, denen Myoepithelien auflagen, begrenzt. Nach sechs Monaten enthielten die Lobuli nur noch eine undifferenzierte Gangart aus einem einschichtigen kubischen Epithelverband. Im Interstitium fand sich schon nach sechs Stunden ein seröses Exsudat sowie perivaskulär eine Infiltration mit Histiozyten und Mastzellen, wenig später auch mit eosinophilen Leukozyten. Geringe Faserbildung war, besonders im Bereich der Ausführungsgänge, schon nach 24 Versuchsstunden zu erkennen.

Zu beinahe denselben Ergebnissen kam LEAKE et al. 1974 ebenfalls an der Ratten-Parotis, jedoch mit dem Unterschied, daß sich eine fortschreitende Atrophie des Drüsenparenchyms erst nach Ablauf einer Woche manifestierte und sogar nach 3 Monaten noch vereinzelt unveränderte Endstücke zu erkennen waren. Auch er sprach von einem Anstieg der Entzündungszellen und interstitiellem Ödem.

Die Auswirkungen einer Gangunterbindung der Glandulae parotis und submandibularis auf Myoepithelien und sekretorische Leistungsfähigkeit beschrieben EMMELIN et al. 1974 an der Katze. Dabei gelangten sie zu der Feststellung, daß eine Gangunterbindung eine starke Einschränkung der Sekretion im Verhältnis zur fortschreitenden Atrophie des Drüsenparenchyms nachsichzieht. Die Myoepithelien blieben weitgehend erhalten, wenn auch unter Ausbildung atypischer Formen, besonders im Bereich stark atrophier-

ter Acinusepithelien.

1976 unterbanden HARRISON und GARRETT die Glandulae submandibularis und sublingualis bei 43, die Parotis bei 34 Katzen jeweils einseitig und unter Schonung der parasympathischen und sympathischen Nervenversorgung, deren entscheidenden Einfluß auf den Grad der Atrophie sie zumindest bei der Submandibular- und Sublingualdrüse, weniger der Ohrspeicheldrüse nachweisen konnten. An allen Drüsen fiel bei makroskopischer Betrachtung nach 1-7 Tagen eine Vergrößerung auf, gefolgt von einer Größenabnahme bei längerer Versuchsdauer. Mikroskopisch bot die Parotis ab dem 12. Versuchstag ein sehr einheitliches Bild der Atrophie, während die Glandulae submandibularis und sublingualis sehr unterschiedliche Befunde aufwiesen und starke Atrophie erst nach 21 Tagen erkennen ließen. Der Nachweis von Glykogen gelang schon nach 4 Tagen in der Parotis nicht mehr.

In einer 1903 erschienenen Dissertation beschrieb BRUSIS die Folgen der Ligatur des Ductus submandibularis beim Kaninchen. Pathologische Veränderungen wie Bindegewebszunahme, das Auftreten röhrenförmiger Gebilde in den Lobuli sowie vereinzelter Granulozyten und Plasmazellen wurde dabei erst nach einer Versuchszeit von 9 Wochen sichtbar. Als einziger Autor stellte er auch eine Umwandlung des Epithels der großen Ausführungsgänge in mehrschichtiges Plattenepithel fest.

Andere Ergebnisse als BRUSIS erhielt nach Unterbindung des Ausführungsganges der Glandula submandibularis beim Hund LANGEMAK 1904 dahingehend, daß die atrophischen Veränderungen sehr viel früher und mit starker Abflachung der Epithelien eintraten. In diesem Zusammenhang wies er darauf hin, daß die beim Hund beobachteten Erscheinungen weitgehend mit Befunden am Menschen, verursacht durch Speichelsteine, übereinstimmen.

In Untersuchungen an der Glandula submandibularis von weißen Mäusen befaßte sich JUNQUEIRA 1951 mit dem Nachweis der sekretorischen Aktivität der Drüse nach Gangunterbindung. Dabei gelang es ihm, trotz beachtlicher Atrophie des Parenchyms, die Drüse durch wiederholte Injektion von Androgenen zu erneuter Sekretion anzuregen.

Mit der Pathogenese der Mucocele und Speicheldrüsenentzündung beschäftigte sich BHASKAR et al. im Jahre 1956. In keinem seiner Fälle ließ sich dabei durch bloße Gangligatur von Submandibular- und Sublingualdrüse an Ratten eine Mucocele erzeugen, wohl aber trat regelmäßig eine Entzündung der Drüsen mit einem Infiltrat aus neutrophilen Granulozyten, Plasmazellen, Lymphozyten und Makrophagen auf.

Im Gegensatz dazu stehen allerdings die von HARRISON und GARRETT 1972 an der Glandula submandibularis von Katzen gemachten Beobachtungen, in denen an 6 von 23 ein-

seitig unterbundenen Drüsen Mucocelen nachgewiesen werden konnten.

3.2. Elektronenmikroskopische Befunde

Elektronenmikroskopische Befunde nach experimenteller Speichelgangunterbindung als Extremfall einer Sekretabflußstörung liegen vor von der Glandula parotis (HIRSCH-HOFFMANN, 1972; LEAKE et al., 1974) sowie der Glandula submandibularis der Ratte (TAMARIN, 1967).
Dabei traten an den Drüsenacini der Parotis die zeitlich frühesten und im Umfang stärksten Schädigungen ein. Schon 6 Stunden nach dem Eingriff zeigten das endoplasmatische Retikulum, Sekretgranula und Mitochondrien Veränderungen. Am Ende des ersten Versuchstages waren Zytoplasmanekrosen und mucoid umgewandelte Sekretgranula erkennbar. Mit dem 10. Versuchstag war der Auflösungsprozeß der Drüsenacini weitgehend abgeschlossen. Die Schädigung des Gangsystems verlief vergleichsweise langsamer und zeigte ein unterschiedliches Reaktionsmuster in den einzelnen Gangabschnitten. Die Strukturumwandlungen führten zu indifferenten Gangformationen mit erweiterten, von kubischen Epithelien begrenzten Lumina. Parallel zur Rückentwicklung des Gangsystems verlief eine abakterielle Reaktion des Mesenchyms, gekennzeichnet durch anfängliches serös-zelliges Exsudat, gefolgt von einer Zell- und Faserproliferation.

Die von TAMARIN 1967 an der Rattensubmandibularis

nachgewiesenen Veränderungen entwickelten sich dagegen relativ langsam und zeigten nie das Bild einer vollständigen Nekrose.

4.0. TIEREXPERIMENTELLER TEIL

4.1. Zur technischen Durchführung

4.1.1. Vorbemerkungen

Als Versuchstiere wurden Kaninchen gewählt,da die Parotis des Kaninchens - wie die des Menschen - aufgrund ihres histologischen Baus als rein seröse Drüse angesehen werden muß (GRAU und WALTER,1967; BARGMANN,1956; BUCHER, 1973).

Zunächst wurde in 2 Vorversuchen unter Zuhilfenahme des Operationsmikroskops (Zeiss Opton, Fa. Zeiss, Oberkochen) versucht, den Nervus facialis und den Ductus parotideus getrennt darzustellen. Da der Nachweis auf diese Weise nicht mit eindeutiger Sicherheit gelang, wurde durch Probeexcision der in Frage kommenden Strukturen und zusätzlicher histologischer Auswertung der Ductus parotideus caudal vom Nervus facialis lokalisiert.

Zur Durchführung der eigentlichen Experimente wurden 23, ca. 5 - 8 Monate alte Kaninchen mit einem Körpergewicht von 2,8 - 3,9 Kg verwendet. Die Versuchsdauer lag zwischen 12 Stunden und 8 Wochen (s.Tab.1).

Um eventuellen tageszeitlich bedingten Schwankungen der Sekretproduktion und damit verbundener physiologi-

Tab.1: Zusammenfassung der durchgeführten Operationen.

Tier-Nr.	Art der Operation	Versuchsdauer
216, 217, 218	Ligatur des linken Ductus parotideus	12 Stunden
201, 202, 203	"	24 Stunden
219, 220, 221	"	48 Stunden
204, 205, 206	"	10 Tage
207, 208, 209	"	2 Wochen
213, 214, 215	"	4 Wochen
210, 211, 212	"	8 Wochen

scher Erweiterung oder Verengerung der Acini bzw. Ganglumina Rechnung zu tragen, wurden mit Ausnahme des 12 - Stundenversuchs sämtliche operativen Eingriffe, d.h. sowohl die Ligatur des Ductus parotideus als auch die Parotidektomie nach Ablauf der Versuchszeit, vormittags zwischen 8 Uhr und 10.30 Uhr durchgeführt.

Von den 23 operierten Tieren verendeten 2 intra operationem. Bei den verbliebenen 21 Tieren wurde jeweils der linke Ductus parotideus etwa 1cm ventral seines Austritts aus der Glandula parotis mit einem sterilen Kunststoffaden unterbunden, sodaß nach Abschluß der Tierversuche pro Versuchsintervall jeweils 3 Tiere zur histologischen Auswertung zur Verfügung standen.

Während der Dauer der Versuche wurden die Tiere mit einem speziellen "Alleinfutter für Kaninchen" (Fa. Brand Purina GmbH, Krefeld) gefüttert.

4.1.2. Narkosetechnik

Zur Einleitung der Narkose wurde TRAPANAL^{R} in einer Konzentration von 25mg/ml verwendet.

Nachdem mit Hilfe einer gewöhnlichen, im Handel erhältlichen Enthaarungscreme die Gefäße eines Ohres gut dargestellt waren, wurden je nach Gewicht des Tieres 2 bis 3 ml Lösung langsam in die Ohrrandvene injiziert.

Während der eigentlichen Operationsdauer von durchschnittlich 30 Minuten erhielten die Tiere zusätzlich eine Äthertropfnarkose, um eine ausreichende Narkosetiefe aufrechtzuerhalten.

4.1.3. Operatives Vorgehen

Vor dem operativen Eingriff wurden jedem Tier die Haare im Bereich der linken Wange mit einer Haarschneidemaschine zunächst grob entfernt. Durch zusätzliche Anwendung einer Enthaarungscreme erhielt man eine völlig enthaarte Hautoberfläche im genannten Bereich, welche mit einem jodfreien Hautdesinfektionsmittel gesäubert wurde. Nach Palpation des aufsteigenden Unterkieferastes wurde mit dem Skalpell parallel und in einem ventralen Abstand von ca. 1cm zu dessen Hinterrand ein etwa 2 bis 3 cm langer Hautschnitt angelegt (HABERLAND, 1926).

Durch stumpfe Präparation des darunter gelegenen Bindegewebes und Teilen der mimischen Muskulatur ließen sich unter dem Operationsmikroskop bei 10-facher Vergrößerung der Nervus facialis und - caudal von diesem - der Ductus parotideus darstellen (POPESKO, 1961).

Nach Unterbindung des Parotisausführungsganges mit einem sterilen Kunststoffaden (Polylene spezial, 4/0, Dr. Hammer u. Co. GmbH, Hamburg) und doppeltem chirurgischen Knoten wurde der Hautdefekt schichtweise mit Catgut-einzelknopfnähten versorgt.

Während der gesamten Dauer des Eingriffs befanden sich die Tiere in Seitenlage.

Zur Infektionsprophylaxe wurde die Nahtstelle mit Kodanspray und sterilem Tupfer gereinigt und anschliessend mit Nobecutan-Plasticfilm abgedeckt, um einem Eindringen von Schmutzteilen in die Wunde vorzubeugen.

Auf die postoperative Verabreichung antibiotikahaltiger Präparate wurde bewußt verzichtet. Ebenso konnten nicht immer die strengen Maßstäbe der Asepsis erfüllt werden, was jedoch bei Kaninchen wegen ihrer erstaunlich guten Infektabwehr in bestimmten Grenzen erfahrungsgemäß zu vertreten ist.

Zum Schluß wurden die Tiere gewogen und zur besonderen Kennzeichnung mit einer nummerierten Ohrmarke versehen.

4.1.4. Histologische Technik

Nach Tötung durch Genickschlag und Decapitierung der Tiere wurde zunächst die linke Glandula parotis einschließlich der Unterbindungsstelle dargestellt, und ihr zentraler Anteil in einer Ausdehnung von ca. 1,5 x 1,0 x 0,5 cm um die Austrittsstelle des Ductus parotideus excidiert. Ebenso wurde mit der Parotis der rechten Seite verfahren. Anschließend wurden die Präparate mit einem Zeit-

verzug von ca. 5 bis 10 Minuten nach der Tötung in 5% - iger Formalinlösung fixiert.

Die Einbettung erfolgte automatisch im Autotechnikon:

a.) Entwässerung in der aufsteigenden Alkoholreihe (12h)

b.) Benzol (ca. 1h)

c.) Paraffin I (ca. 1h)

d.) Paraffin II (ca. 6h)

Danach wurden von jedem Präparat der unterbundenen linken Ohrspeicheldrüsen mindestens 50 Schnitte in einer Schnittstärke von je 5/u, von den Präparaten der nichtunterbundenen rechten Seite je 10 Schnitte derselben Schnittstärke hergestellt.

Folgende Färbungen wurden durchgeführt:

a.) HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin)

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung ist besonders geeignet als Übersichtsfärbung.

Ergebnis: Zellkerne färben sich blau, das Protoplasma und elastische Fasern blaßrosa, kollagene Fasern und Muskelgewebe sowie Erythrocyten erscheinen rot.

b.) PAS-Reaktion (Perjodsäure-Schiff-Reaktion) nach McManus. Vorfärbung mit Alzianblau.

Ergebnis: PAS-positive Substanzen wie Polysaccharide, neutrale Mucopolysaccharide, Muco-u. Glyco-

proteine färben sich rosa bis rotviolett. Die Vorbehandlung der Präparate mit Alzianblau zeigt saure Mucopolysaccharide leuchtend blau (ROMEIS,1968).

HE-Färbung wurde jeweils bei den ersten und letzten 3 Schnitten einer Serie, Alzianblau-PAS-Färbung bei den mittleren 3 Schnitten durchgeführt.

4.1.5. Gegenstand der makroskopischen Untersuchung

a.) Äußerlich sichtbare Schwellung der Drüsen
b.) Sichtbare Erweiterungen des Ausführungsgangsystems
c.) Farbe des Drüsengewebes
d.) Konsistenz des Drüsengewebes

4.1.6. Gegenstand der lichtmikroskopischen Untersuchung

a.) Erweiterung des Ausführungsgangsystems (intralobulär, interlobulär)
b.) Bindegewebszunahme (intralobulär, interlobulär)
c.) Zeichen des Zelluntergangs
d.) Leukozytäres Infiltrat
e.) Abnahme der PAS-positiven Substanzen
f.) Abnahme der Sekretgranula
g.) Ausbildung zystischer Formationen
h.) Ausbildung mehrschichtiger Epithelien
i.) Verfettung der Drüsenläppchen
k.) Infiltrierendes oder destruierendes Wachstum

Zur Beurteilung der Präparate wurden folgende vier Reaktionsintensitäten unterschieden:

0 : keine oder nicht sichere Reaktion
1 : geringgradige, mäßig ausgeprägte Reaktion
2 : mittelgradige, deutliche Reaktion
3 : starke Reaktion

Als Grundlage sowohl der lichtmikroskopischen als auch der makroskopischen Beurteilung der unterbundenen Ohrspeicheldrüsen diente der Vergleich mit den negativen Kontrollen aller nichtoperierten Drüsen der kontralateralen Seite.

4.2. Ergebnisse der eigenen Tierexperimente

4.2.1. Ohrspeicheldrüsen ohne Unterbindung des Hauptausführungsganges

Die Ergebnisse von 21 makroskopisch und lichtmikroskopisch untersuchten nicht unterbundenen Ohrspeicheldrüsen lassen sich aufgrund ihrer großen Ähnlichkeit wie folgt zusammenfassen:

a.) Makroskopische Befunde

Eine sichtbare Schwellung der rechten Ohrspeicheldrüsen oder des Hauptausführungsganges war in keinem der Fälle nachzuweisen. Die Farbe des Drüsengewebes war einheitlich hellbraun und die Konsistenz erwies sich bei der Palpation als teigig.

b.) Mikroskopische Befunde

An allen histologischen Präparaten ließen sich die Strukturen einer gesunden serösen Drüse zeigen. Relativ unterschiedlich stellte sich der Anteil des Bindegewebes dar, der intralobulär sehr gering, um die interlobulären Ausführungsgänge etwas stärker ausgeprägt war. Das Zytoplasma der Acinuszellen wies in der Regel einen hohen Gehalt an Sekretgranula auf. Bei der färberischen Darstellung PAS-positiver Sub-

stanzen in den Acini zeigten sich dagegen relativ starke Intensitätsunterschiede bis zu mittelgradiger Abnahme. Ebenso wurde die Verfettung der Drüsenläppchen und die Erweiterung der interlobulären Ausführungsgänge beurteilt, die von unauffällig bis mittelgradig reichte. Erweiterungen des intralobulären Ausführungsgangsystems waren nie mit Sicherheit nachzuweisen. Ebensowenig wie Abflachung und Mehrschichtigkeit der Gangepithelien waren auch nie Acinuszellnekrosen, Entzündungszellen oder infiltrierendes oder destruierendes Epithelwachstum zu beobachten (s. Abb. 1; 2; 3; 4; Kap. 7.0.; Tab. 2).

Tab. 2: Ergebnisse der histologischen Untersuchung

(ohne Unterbindung des Hauptausführungsganges)

Versuchsdauer		12h	24h	48h	10T	2W	4W	8W
Erweiterung des Gangsystems	intralob.	0	0	0	0	0	0	0
	interlob.	0-1	0-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-2
Bindegewebs-zunahme	intralob.	0	0	0	0	0	0	0
	interlob.	0-1	0-2	0-1	0	0-1	0	0-1
Zeichen des Zelluntergangs		0	0	0	0	0	0	0
leukozytäres Infiltrat		0	0	0	0	0	0	0
Abn. PAS-pos. Substanzen		0	0-2	0-2	0-1	0-1	0-1	0-1
Abn. der Sekretgranula		0	0-1	0-1	0	0	0	0
Ausbildung zyst. Form.		0	0	0	0	0	0	0
Ausb. mehrsch. Epithelien		0	0	0	0	0	0	0
Verfettung der Drüsenläppchen		0-1	1-2	0-2	1-2	1-2	0-2	0-1
infiltr. oder destr. Wachstum		0	0	0	0	0	0	0

4.2.2. Ohrspeicheldrüsen mit Unterbindung des Hauptausführungsganges

4.2.2.1. 12 Stunden nach Gangunterbindung (3 Tiere)

a.) Makroskopische Befunde

Bei Herausnahme der Drüsen ergaben sich keine Hinweise für Abweichungen von an den Normaldrüsen erhobenen Befunden.

b.) Mikroskopische Befunde

Die interlobulären Ausführungsgänge boten Anzeichen einer gering- bis mittelgradigen Erweiterung. Pathologische Veränderungen an den Acinusepithelien waren nicht nachweisbar. Das Bindegewebe war ohne entzündliche Reaktion.

4.2.2.2. 24 Stunden nach Gangunterbindung (3 Tiere)

a.) Makroskopische Befunde

Schwellungen der Drüsen oder der Hauptausführungsgänge waren nicht zu erkennen. Das Drüsengewebe hatte normale Farbe und teigige Konsistenz.

b.) Mikroskopische Befunde

Schaltstücke und interlobuläre Ausführungsgänge waren in der Regel gering- bis mittelgradig, zum Teil sehr stark erweitert und stellenweise sekretgefüllt; die Kerne der Acinuszellen teilweise nach basal verlagert und geringfügig entrundet. Im Zytoplasma der Acinuszellen waren bläschenartige Hohlräume zu erkennen. Eine Abnahme PAS-positiver Substanzen oder von Sekretgranula war nicht zu bemerken. 2 Präparate zeigten eine starke Infiltration des Bindegewebes mit Entzündungszellen sowie deutlich ausgebildete Fibrinnetze mit dazwischengelagerten Erythrozyten (s. Abb. 5a, b; 9; Kap. 7.0.).

4.2.2.3. 48 Stunden nach Gangunterbindung (3 Tiere)

a.) Makroskopische Befunde

Eine geringe Schwellung der Drüsen und der Hauptausführungsgänge waren auffallend. Das Drüsengewebe war blaß und kaum noch vom umgebenden Fettgewebe zu unterscheiden.

b.) Mikroskopische Befunde

An sämtlichen Präparaten war eine mittelgradige bis starke Erweiterung der interlobulären Ausfüh-

rungsgänge zu erkennen. Die Acinuszellkerne verloren zum Teil ihre optische Dichte und zeigten vereinzelt Kernwandhyperchromasie. Das Zytoplasma der Acinuszellen erschien wabig strukturiert und die Zellgrenzen waren nicht mehr eindeutig zu identifizieren.

Abweichend von den übrigen Befunden zeigte ein Präparat eine Infiltration des interlobulären Bindegewebes mit Entzündungszellen sowie Zelldetritus und Fibrinnetze.

4.2.2.4. 10 Tage nach Gangunterbindung (3 Tiere)

a.) Makroskopische Befunde

Die Drüsen waren bei der Excision nur geringgradig ödematös gequollen, dagegen wies der Hauptausführungsgang drüsenwärts der Unterbindungsstelle eine starke Erweiterung von ca. 2 mm Durchmesser auf. Das Drüsengewebe erschien blaß-grau und war von teigiger Konsistenz.

b.) Mikroskopische Befunde

Das mikroskopische Bild war geprägt von stark erweiterten interlobulären Ausführungsgängen aus einschichtigem Epithel sowie auffallend starker

Uniformität des Zellbildes im Bereich der Lobuli. Nur vereinzelt waren noch Streifenstücke mit dichter Epithelbegrenzung und sehr hellen Zellkernen zu erkennen. Im Übrigen handelte es sich jedoch um eine einzige, zytoplasmaarme Zellart mit großen, runden bis ovalen Kernen, welche Chromatinbrocken enthielten und stellenweise Kernwandhyperchromasien aufwiesen. Die Zellen waren haufenweise oder um kleinere runde bis ovale Lumina angeordnet. Die Zellgrenzen waren verwischt. Das Bindegewebe zeigte um die interlobulären Ausführungsgänge mittelgradige, intralobulär geringgradige Vermehrung und war geringfügig entzündlich infiltriert. PAS-positive Substanzen ließen sich nur noch in einem schmalen lumenwärtigen Zytoplasmasaum der kreisförmigen epithelialen Strukturen darstellen. Sekretgranula fehlten (s. Abb. 6a, b; 10; Kap. 7.0.).

Abweichend von diesen Befunden ergab sich bei einem Präparat der Versuchsdauer von 10 Tagen kein Hinweis für pathologische Veränderungen der Drüse.

4.2.2.5. 2 Wochen nach Gangunterbindung (3 Tiere)

a.) Makroskopische Befunde

Starke Erweiterung des Hauptausführungsganges und größerer interlobulärer Ausführungsgänge be-

stimmten das makroskopische Bild. Die Drüsen schimmerten "glasig" und waren geringgradig gequollen.

b.) Mikroskopische Befunde

Die Präparate zeigten stark erweiterte interlobuläre Ausführungsgänge mit mittelgradiger Bindegewebsvermehrung periduktulär. Auch 2 Wochen nach Gangunterbindung waren noch vereinzelt deutlich erweiterte Streifenstücke zu erkennen, die im Vergleich mit den zystischen Epithelverbänden der Umgebung vermehrt von Bindegewebe eingehüllt waren. Das interstitielle Bindegewebe zeigte geringgradige leukozytäre Infiltration. Der Nachweis PAS-positiver Substanzen in den Lobuli gelang wie bei 10-tägiger Versuchsdauer nur noch lumenwärts in Form eines schmalen Streifens. Sekretgranula fehlten ganz (s. Abb. 7a, b; Kap. 7.0.).

4.2.2.6. 4 und 8 Wochen nach Gangunterbindung (jeweils 3 Tiere)

a.) Makroskopische Befunde

Der Hauptausführungsgang war teilweise bis auf 4 mm Durchmesser erweitert. Die einzelnen Drüsenläppchen erschienen blaß-grau und ödematös gequollen.

b.) Mikroskopische Befunde

An 5 der 6 untersuchten Präparate waren keine normalen Stukturen einer serösen Drüse mehr nachweisbar. Das die stark erweiterten interlobulären Ausführungsgänge umgebende Bindegewebe war mittelgradig bis stark vermehrt. Die Anzahl der intralobulären Epithelzellhaufen war sehr stark zu gunsten kreisrunder bis länglich-ovaler zystischer Strukturen aus flachen bis kubischen Epithelien reduziert, die in ihrer Umgebung geringe Vermehrung des intralobulären Bindegewebes erkennen ließen. Die Zellen der Ausführungsgänge und der zystischen Formationen schienen 4 bis 8 Wochen nach der Gangunterbindung weitgehend identisch. Vereinzeltes Auftreten von Granulozyten konnte bis zum Abschluß des 4-Wochenversuchs beobachtet werden. PAS-positive Substanzen waren nur noch stellenweise nachzuweisen und Sekretgranula fehlten ganz (s. Abb. 8; 11; Kap. 7.0.).

Abweichend von den Hauptbefunden wies das Präparat einer Drüse mit 8-wöchiger Gangunterbindung keine pathologischen Veränderungen auf.

Zusammenfassend für alle Versuche wurde die Verfettung der Drüsenläppchen und das Auftreten mehrschichtiger Epithelien beurteilt. Dabei ergaben sich

hinsichtlich der Verfettung sehr unterschiedliche Befunde, die von fettfrei bis mittelgradiger Verfettung reichten. Eine Mehrschichtigkeit der epithelialen Strukturen konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Nie war infiltrierendes oder destruierendes Wachstum der Epithelverbände über die Läppchengrenzen hinaus zu beobachten.

4.2.2.7. Zusammenfassung der Ergebnisse

Sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch ließen sich an 19 von 21 Ohrspeicheldrüsen mehr oder weniger starke Veränderungen nachweisen. 2 Präparate mit 10-tägiger bzw. 8-wöchiger Versuchsdauer waren dagegen völlig symptomlos.

Bei der Beurteilung der 19 positiven Befunde kam dabei besonders deutlich die Ausweitung des Gangbaumes zum Ausdruck. Nicht weniger eindrucksvoll war auch die Ausbildung zystischer Formationen im Bereich der Lobuli, die bereits nach dem 10. Versuchstag einsetzte und bis zum Abschluß der Versuche nach 8 Wochen zunehmende Tendenz aufwies. Erste Veränderungen an den Acinuszellen wurden teilweise schon nach 24 Stunden in Form von Vakuolen im Zytoplasma sichtbar, gefolgt von Kernwandhyperchromasien nach 48 Stunden. Nach 10 Tagen lag ein relativ einheitliches Zellbild vor, von dem sich nur noch vereinzelte

Streifenstücke abhoben. Mit zunehmender Versuchsdauer stellte sich schließlich mittelgradige bis starke Vermehrung des Bindegewebes insbesondere um die interlobulären Ausführungsgänge ein, das in zwei Fällen stark, in der Regel jedoch nur geringgradig oder gar nicht entzündlich infiltriert war. Eine starke Abnahme PAS-positiver Substanzen und von Sekretgranula hatte sich bereits nach 10 Versuchstagen manifestiert. Unterschiedliche Verfettungsgrade der Lobuli traten unabhängig von der jeweiligen Versuchsdauer auf und konnten deshalb nicht mit ihr in Beziehung gesetzt werden. Eine Ausbildung mehrschichtiger Epithelien blieb ebenso aus wie infiltrierendes oder destruierendes Epithelwachstum (s. Tab. 3).

Tab. 3: Ergebnisse der histologischen Untersuchung (mit Unterbindung des Hauptausführungsganges)

Versuchsdauer		12h	24h	48h	10T	2W	4W	8W
Erweiterung des Gangsystems	intralob.	0	0-2	2	2	2	-	-
	interlob.	1-2	1-3	2-3	3	3	3	3
Bindegewebs-zunahme	intralob.	0	0	0	0-1	0-1	0-1	0-1
	interlob.	0	0-1	0	1-2	1-2	2-3	2-3
Zeichen des Zelluntergangs		0	1	1-2	1-2	-	-	-
leukozytäres Infiltrat		0	0-3	0-2	0-1	0-1	0-1	0
Abn. PAS-pos. Substanzen		0	0	0	2-3	2-3	2-3	2-3
Abn. der Sekretgranula		0	0	0	3	3	3	3
Ausb. zyst. Formationen		0	0	0	1-2	2	3	3
Ausb. mehrsch. Epithelien		0	0	0	0	0	0	0
Verfettung der Drüsenläppchen		0-2	0-2	0-2	0-2	0-2	0	0
infiltr. oder destr. Wachstum		0	0	0	0	0	0	0

Anmerkung: Die Präparate 205 (Versuchsdauer 10T) und 210 (Versuchsdauer 8W) wurden in Tab. 3 nicht berücksichtigt, da sie keine pathologischen Veränderungen aufwiesen.

- : bedeutet, daß sich die untersuchten Strukturen im weiteren Verlauf der Versuche nicht mehr nachweisen ließen.

5.0. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen der Unterbindung des Ductus parotideus auf die Gewebe der Glandula parotis darzustellen, was in 19 von 21 untersuchten Fällen gelang.

5.1. Diskussion der makroskopischen Befunde

Makroskopisch konnten erste Veränderungen bereits nach 48 Stunden in Form geringgradiger Schwellung der Drüsen und ihres Hauptausführungsganges sowie beginnender Verblassung des Parenchyms festgestellt werden. Eine Verstärkung dieser Befunde mit fortschreitender Versuchsdauer war auffallend. Als Ursache hierfür mußte in erster Linie eine Sekretstauung im Ausführungsgangsystem angenommen werden. Dagegen wurde die Verblassung des Drüsenparenchyms als Ausdruck relativer Blutleere, verursacht durch den Druck eines interstitiellen Ödems interpretiert. Da sich die Drüsen in keinem der untersuchten Fälle derb anfühlten, konnte aufgrund des Palpationsbefundes nie auf eine Vermehrung ihres Bindegewebsanteiles geschlossen werden.

5.2. Diskussion der mikroskopischen Befunde

Aus den vorliegenden Ergebnissen war zu ersehen, daß sich schon nach 24 Stunden eine gering- bis mittelgradige

Erweiterung des intralobulären Gangsystems abzeichnete. Nach 4 bis 8 Wochen Versuchsdauer konnten keine Strukturen des intralobulären Ausführungsgangsystems mehr differenziert werden, sodaß sich ihre Beurteilung erübrigte. Die intralobulären Gangektasien sind wohl ausschließlich auf Sekretstau zurückzuführen, da entsprechende pathologische Befunde an den Drüsen ohne Gangunterbindung nicht zu beobachten waren. Dagegen konnte für Erweiterungen des interlobulären Gangsystems während der ersten 48 Stunden nicht ausschließlich ein Sekretstau verantwortlich gemacht werden, da die erhobenen Befunde teilweise auch auf der kontralateralen Seite auftraten. Vielmehr mußte neben einem Sekretstau und der damit verbundenen Druckerhöhung auch das Krankheitsbild einer aufsteigenden aber bereits abgeklungenen Sialadenitis in Betracht gezogen werden (SEIFERT,1960). Erst die Stärke der Reaktion nach dem 10. Versuchstag ließ einen Sekretstau als Hauptursache wieder am wahrscheinlichsten erscheinen.

Markante Vermehrung des Bindegewebes, die sich auf Gangunterbindung und eventuell dadurch ausgelöstes Ödem zurückführen ließe, trat ebenfalls erst nach dem 10. Versuchstag auf. In diesem Fall legte die relativ geringe intralobuläre Bindegewebsproliferation die Vermutung nahe, daß es sich hier um einen wesentlich schwächeren entzündlichen Reiz als interlobulär gehandelt haben dürfte, was sich auch durch auffallende Armut an Entzündungszellen zeigte.

Als beginnendes Zeichen des Acinuszelluntergangs wurde schon nach 24 Stunden vakuolige Degeneration des Zytoplasmas als Ausdruck akuten Sauerstoffmangels registriert (SANDRITTER und BENEKE,1974). Vom 2. - 10. Tag traten Kernwandhyperchromasien und wabige Strukturierung des Zytoplasmas mit teilweisem Verlust der Zellgrenzen in den Vordergrund, deren Ursachen nicht allein in einer Druckerhöhung im Gangsystem gesehen werden konnten, sondern für die auch autolytische Prozesse infolge metabolisch ausgelöster Sekretionsstörung verantwortlich gemacht werden mußten (HIRSCH-HOFFMANN und SEIFERT,1973).

Die Beurteilung des leukozytären Infiltrates ergab in der Regel keine oder nur geringe Hinweise auf eine entzündliche Reaktion in den Drüsen. Nur 2 Präparate der Versuchsdauer von 24 Stunden sowie 1 Präparat mit 48 Stunden zeigten stärkere Infiltration mit Granulozyten, die nach LEDER (1967) Abwehrzellen darstellen, welche schnell und in großen Mengen in geschädigte Gewebe einwandern und zwar proportional zur Stärke des gewebeschädigenden Reizes (KRÜGER,1973). Dieser Reiz könnte sowohl in einer Sekretionsstörung mit folgendem Zelltod als auch in einer bakteriellen Infektion des Drüsengewebes als direkter Folge des operativen Eingriffs bestanden haben.

Während Unterschiede im Gehalt PAS-positiver Substanzen sowie eosinophiler und durch Alzianblau färbbarer Granula in den Acinuszellen innerhalb der ersten 48 Versuchs-

stunden noch in einem unterschiedlichen Sekretionszustand der Drüsen eine Erklärung finden konnten, mußte bis zum 10. Versuchstag ein Verlust der Sekretbildungsfähigkeit aufgrund allgemeiner Zellerschöpfung oder Zelltod angenommen werden. Lediglich ein schmaler PAS-positiver apikaler Zytoplasmasaum, wie ihn LEWKE und MÜLLER (1960) auch an den Streifenstücken bei Meerschweinchen nachgewiesen haben, ließ noch geringe sekretorische Aktivität erkennen und legte gleichzeitig die Vermutung nahe, daß es sich bei den färbbaren Strukturen um Streifenstückepithelien handeln könnte, den nach SEIFERT (1960) ohnehin sehr große regeneratorische und proliferative Potenz zukommt.

Die Proliferation der Streifenstückepithelien zu den beschriebenen zystischen Formationen begann mit dem 10. Versuchstag und zeigte bis zum Ende der Versuchszeit zunehmende Tendenz. Daß es sich hierbei um keine echten Zysten handelte, wie SEIFERT (1960) schrieb, ging daraus hervor, daß in der Umgebung der epithelisierten Hohlräume kein Granulationsgewebe zu erkennen war (MITTERMAYER, 1976). Eine andere Begründung liegt in der Genese der Strukturen. So erklärten MITTERMAYER (1976) und KRÜGER (1975) übereinstimmend, daß Retentionszysten nur durch allmählichen Verschluss eines Ausführungsganges auf entzündlicher Basis oder durch narbige Stenosierung zustande kommen, nicht aber durch plötzlichen und vollständigen Gangverschluss.

Die Frage nach der Ausbildung mehrschichtiger Epithelien im Bereich der zystischen Formationen oder der Gangepithelien mußte verneint werden. Strukturen im Ausführungsgangsystem, welche den Verdacht auf Mehrschichtigkeit nahelegten, konnten mit dem Begriff "Schlußleisten", die ein zweireihiges prismatisches Epithel mit basalen Ersatzzellen darstellen oder aber durch Schnittführung schräg zum Gangverlauf hinreichend erklärt werden (BUCHER,1973).

Unterschiedlicher Fettgehalt der Drüsen konnte mit oder ohne Unterbindung des Hauptausführungsganges festgestellt werden, sodaß sich keine Hinweise für eine Fettgewebsvermehrung aufgrund der Versuche ergaben. Vielmehr ist die Einstreuung einer gewissen Anzahl von Fettzellen in das inter- bzw. intralobuläre Bindegewebe als normal zu bewerten (BUCHER,1973). Außerdem lassen sich größere Unterschiede aus dem Alter der Tiere, als Ausdruck einer allgemeinen Adipositas oder als Teilbild einer Stoffwechselstörung deuten (SEIFERT,1960).

Bei Beurteilung der epithelialen Strukturen der Lobuli nach 10 Tagen bis 8 Wochen bezüglich malignen Wachstums, konnte durchaus der Eindruck zylindromartiger Wucherungen entstehen, da neben drüsenähnlichen Hohlräumen auch solide Epithelbalken zu erkennen waren (KRÜGER,1974). Daß es sich dennoch nicht um echte Zylindrome handelte, ging aus der Tatsache hervor, daß nur regelrecht ausdif-

ferenzierte Epithelien ohne Kernatypien und -polymorphien oder Mitosestörungen vorhanden waren, die weder infiltrierendes noch destruierendes Wachstum zeigten.

Zum Schluß sollte noch die Entdeckung einer Gangverbindung zwischen Glandula submandibularis und Ductus parotideus durch WALLENBORN (1964) erwähnt werden, die durch die eigenen Untersuchungen allerdings nicht bestätigt werden konnte. Vielmehr lag die Vermutung nahe, daß es sich wohl um einen am ventralen Parotisrand verlaufenden grossen interlobulären Ausführungsgang weit nach caudal reichender Drüsenanteile gehandelt hat.

6.0. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollten die Auswirkungen der Unterbindung des Ductus parotideus auf die Gewebe der Ohrspeicheldrüse des Kaninchens untersucht werden.

Als Versuchstiere dienten 21 Kaninchen. Insgesamt wurden 42 Ohrspeicheldrüsen zunächst makroskopisch, anschließend mikroskopisch beurteilt.

Während an 21 negativen Kontrollen nur relativ geringfügige Unterschiede, die sich jedoch alle im Bereich der Norm ansiedeln ließen, auftraten, zeigten die Drüsen mit Unterbindung des Hauptausführungsganges innerhalb der ersten 10 Versuchstage in der Regel gering- mittelgradige, ab dem 10. Versuchstag vorwiegend mittelgradige bis starke pathologische Veränderungen, die bis zu völliger Umstruktuierung innerhalb der Drüse reichten.

Besonders bemerkenswert erschien die insgesamt schwache entzündliche Reaktion in den Drüsen sowohl auf den Reiz des operativen Eingriffs als auch auf den Sekretstau und den Zelluntergang.

7.0. BILDTEIL

Abb. 1

Negative Kontrolle

Normale Ohrspeicheldrüse mit weiten interlobulären Ausführungsgängen und geringem intralobulären Fettanteil.

Tier 210, re, HE; 160-fach

Abb. 2

Negative Kontrolle

Normale Ohrspeicheldrüse mit relativ engen interlobulären Ausführungsgängen und gering-mittelgradiger intralobulärer Verfettung.

Tier 212, re, HE; 160-fach

Abb. 3

Negative Kontrolle

In der Drüse ist ein hoher Gehalt an PAS-positiven Substanzen (dunkle Bezirke) nachweisbar.

Tier 216, re, PAS-Alzianblau; 390-fach

Abb. 4

Negative Kontrolle

Mittelgradige Abnahme PAS-positiver Substanzen.

Tier 201, re, PAS-Alzianblau; 390-fach

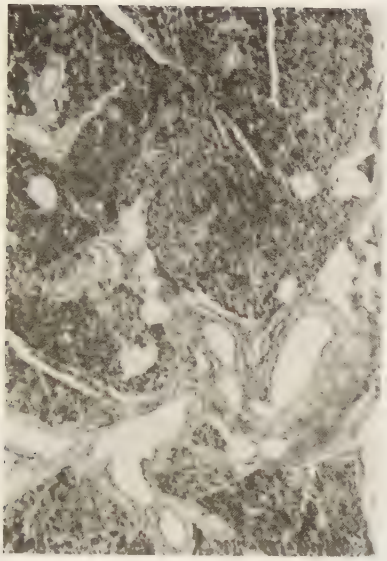

Abb. 1

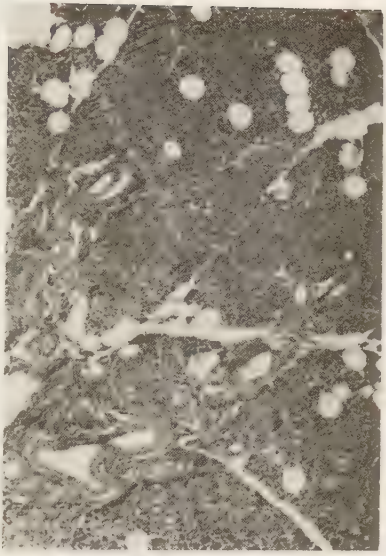

Abb. 2

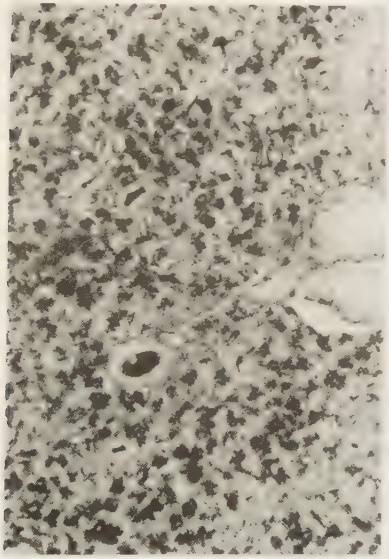

Abb. 3

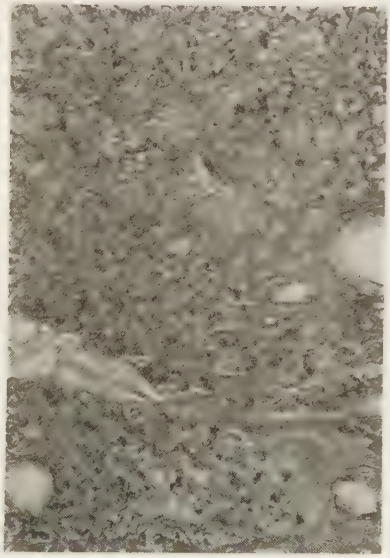

Abb. 4

Abb. 5a
24 Stunden nach Gangunterbindung
Die Übersichtsaufnahme zeigt eine starke Erweiterung des interlobulären Gangsystems sowie starke Infiltration des periduktulären Bindegewebes mit Granulozyten.
Tier 203, li, HE; 160-fach

Abb. 5b
Detailvergrößerung von Abb. 5a
Die Kerne der Acinuszellen sind nach basal verlagert und entrundet. Im Zytoplasma beginnende Vakuolisierung.
Tier 203, li, HE; 500-fach

Abb. 6a
10 Tage nach Gangunterbindung
Die Übersichtsaufnahme zeigt neben haufenweiser Anordnung epithelialer Zellen die beginnende Ausbildung zystischer Gebilde in den Lobuli (untere Bildhälfte).
Tier 204, li, HE; 160-fach

Abb. 6b
Detailvergrößerung von Abb. 6a
Die Zellkerne verlieren zum Teil ihre optische Dichte und enthalten Chromatinbrocken. Vereinzelt sind Kernwandhyperchromasien zu beobachten.
Insgesamt handelt es sich um ein Stadium beginnender Uniformität des Zellbildes im Bereich der Lobuli.
Tier 204, li, HE; 500-fach

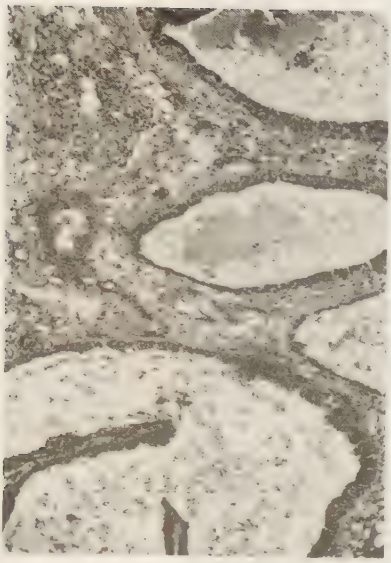

Abb. 5a

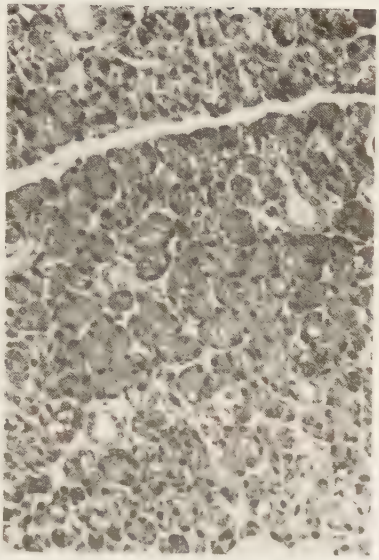

Abb. 5b

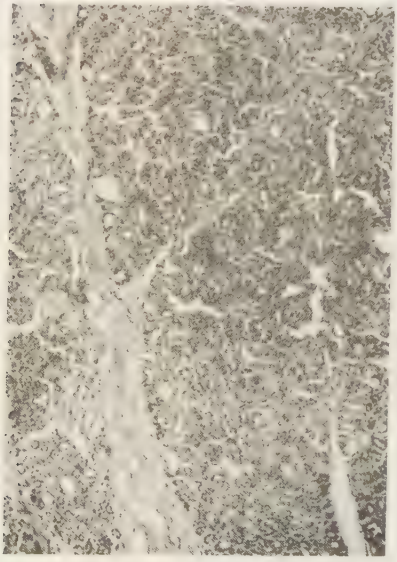

Abb. 6a

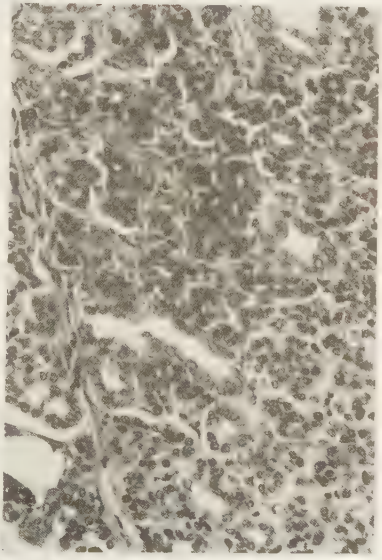

Abb. 6b

Abb. 7a

2 Wochen nach Gangunterbindung

Im Zentrum des Bildes starke Erweiterung eines interlobulären Ausführungsganges. Vereinzelt sind noch deutlich erweiterte, von Bindegewebe umgebene Streifenstücke zu erkennen.

Tier 208, li, HE; 160-fach

Abb. 7b

Detailvergrößerung von Abb. 7a

Der Bildausschnitt von Abb. 7a zeigt nur noch einen Zelltyp, der kreisförmige bis ovale Hohlräume begrenzt. Zellgrenzen sind nicht erkennbar.

Tier 208, li, HE; 620-fach

Abb. 8

4 Wochen nach Gangunterbindung

Mit fortschreitender Versuchsdauer wird besonders das Verschwinden der Epithelzellhaufen zugunsten größerer zystischer Hohlräume deutlich.

Tier 213, li, HE; 620-fach

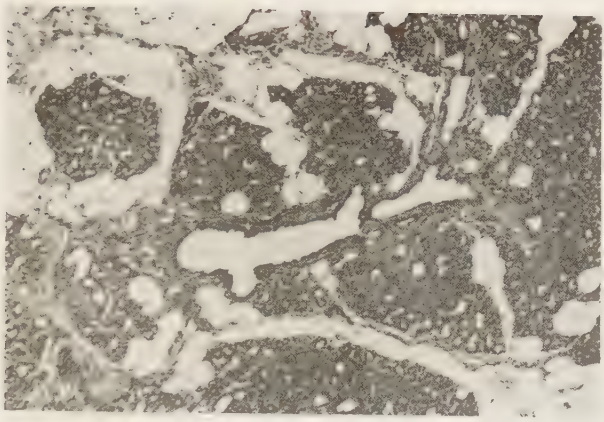

Abb. 7a

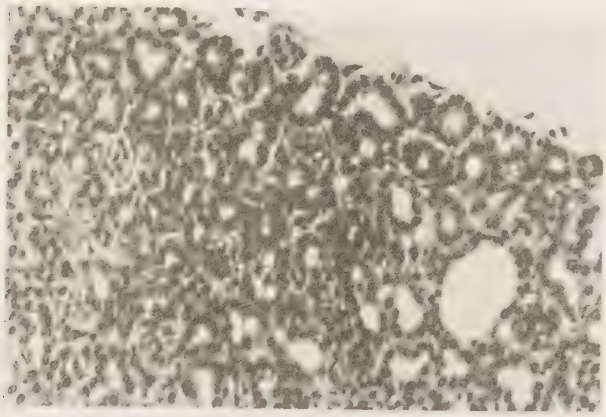

Abb. 7b

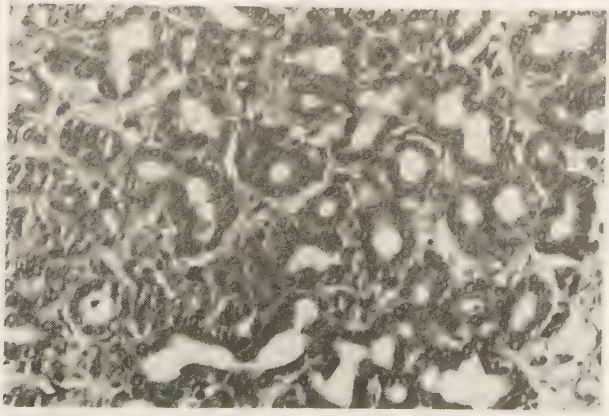

Abb. 8

Abb. 9

24 Stunden nach Gangunterbindung

Das Bild zeigt normalen Gehalt an PAS-positiven Substanzen (dunkle Bezirke).

Tier 203, li, PAS-Alzianblau; 390-fach

Abb. 10 und Abb. 11

10 Tage und 8 Wochen nach Gangunterbindung

Die PAS-positiven Substanzen sind vorwiegend auf einen schmalen apikalen Zytoplasmasaum der zystischen Strukturen beschränkt und haben insgesamt stark abgenommen.

Tier 204, li, PAS-Alzianblau; 390-fach und

Tier 212, li, PAS-Alzianblau; 390-fach

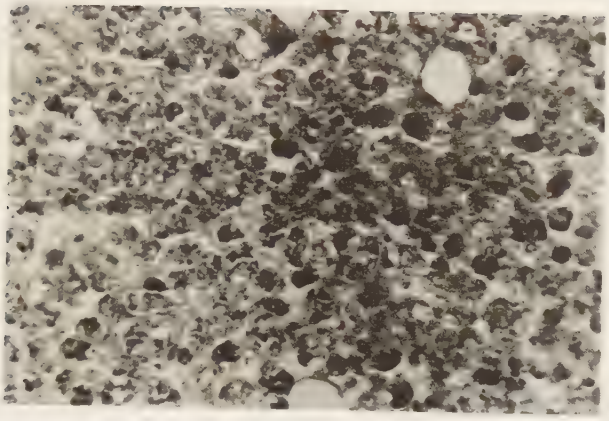

Abb. 9

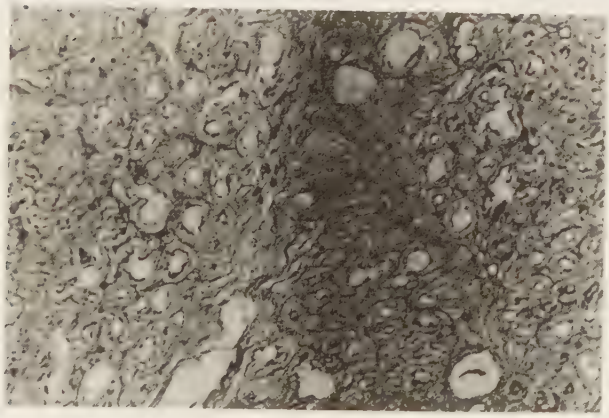

Abb. 10

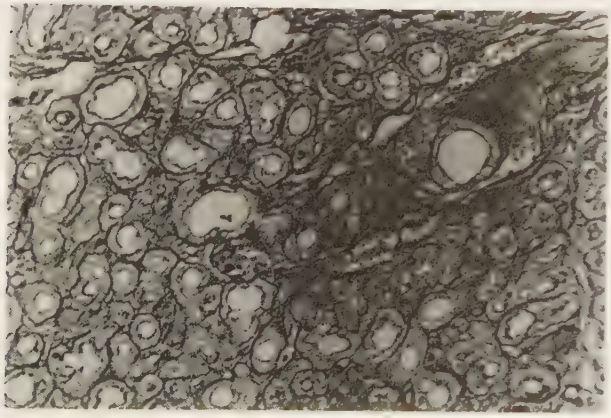

Abb. 11

8.0. LITERATURVERZEICHNIS

1) BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1956.

2) BARON, H.C.: Surgical correction of salivary fistula. Report of five cases. Ann. Surg. 153,545-554 (1961).

3) BARON, H.C. and OBER, W.B.: Parotid gland atrophy. Observations after ligation of Stenson's duct. Archs. Surg., Chicago, 85, 1042 - 1044 (1962).

4) BHASKAR, S.N., BOLDEN, T.E. and WEINMANN, J.P.: Experimental obstructive adenitis in the mouse. J. dent. Res., 35, 852 - 862 (1956).

5) BRUSIS, A.: Untersuchungen über die Veränderungen an der Kaninchenspeicheldrüse nach Unterbindung ihres Ausführungsganges. Diss. Marburg. 1903.

6) BUCHER, O.: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Medizinischer Verlag Hans Huber, Stuttgart - Wien - Bern. 1973.

7) DIAMANT, H.: Ligation of the parotid duct in chronic recurrent parotitis. Acta Otolaryng., 49,

375 - 380 (1958).

8) DIETZ, H.: Das Verhalten der großen Kopfspeicheldrüsen des Kaninchens nach Unterbindung ihres Ausführungsganges und nach Transplantation. Frankf. Zschr. Path., 66, 416 - 425 (1955).

9) EMMELIN, N., GARRETT, J.R. and OHLIN, P.: Secretory activity and the myoepithelial cells of salivary glands after duct ligation in cats. Archs. oral Biol., 19, 275 - 283 (1974).

10) GOLJANITZKI, J.A.: Zur Frage des Ersatzes der endokrinen Drüsen. Arch. klin. Chir., 130, 763 - 779 (1924).

11) GRAU, H. und WALTER, P.: Grundriß der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haussäugetiere. Verlag für Landwirtschaft, Veterinärmedizin, Gartenbau und Forstwesen. Paul Parey. Berlin - Hamburg. 1967.

12) HABERLAND, H.F.O.: Die operative Technik des Tierexperiments. Verlag von Julius Springer. Berlin. 1926.

13) HARRISON, J.D. and GARRETT, J.R.: Mucocele formation in cats by glandular duct ligation.

Archs. oral Biol. 17, 1403 - 1414 (1972).

14) HARRISON, J.D. and GARRETT, J.R.: Histological effects of ductal ligation of salivary glands of the cat. Dept. oral Path., King's Coll. Hosp. Dent. Sch. London. J. Path. 118/4, 245 - 254 (1976).

15) HIRSCH-HOFFMANN, H.-U.: Ultrastrukturelle Untersuchungen der Rattenparotis nach Gangunterbindung. Diss. Hamburg. 1972.

16) HIRSCH-HOFFMANN, H.U. und SEIFERT, G.: Zur Pathogenese der Parotisatrophie nach experimenteller Gangunterbindung. Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. 359, 31 - 48 (1973).

17) IHLE, J.E.W., van KAMPEN, P.N., NIERSTRASZ, H.F., VERSLUYS, J.: Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere. Verlag Julius Springer. Berlin.1927.

18) IVY, R.H.: War injuries of the face and jaws. Int. Abstr. Surg., 27, 101 - 117 (1918).

19) JUNQUEIRA, L.C.U.: Cytological, cytochemical and biochemical observations on secreting and resting salivary glands. Exptl. cell Res., 2, 327 - 338 (1951).

20) KRÜGER, E.: Lehrbuch der chirurgischen Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Bd. 1. Buch- und Zeitschriftenverlag "Die Quintessenz", Berlin.1973.

21) KRÜGER, E.: Lehrbuch der chirurgischen Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Bd. 2. Buch- und Zeitschriftenverlag "Die Quintessenz",.Berlin.1974.

22) LANGEMAK, O.: Zur Kenntnis der Vorgänge in den Speicheldrüsen nach Verlegung ihres Ausführungsganges. Virchows Arch. Path. Anat. 175, 299 - 312 (1904)

23) LEAKE, D.L., HAYDON, G. B., and LAUB, D.: The microscopy of parotid atrophy after ligation of Stenson's duct. J. oral Path. 3, 167 - 175 (1974).

24) LEDER, L.D.: Herkunft und Funktion der Entzündungs- und Granulationsgewebszellen. Dtsch. zahnärztl. Z. 22, 958 - 973 (1967).

25) LEONHARDT, H.: Histologie und Zytologie des Menschen. 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart.1971.

26) LEWKE, J. und MÜLLER, G.: Über den Nachweis PAS-positiver Substanzen in den Speicheldrüsen beim Meerschweinchen. Acta histochem., 2, 216 - 221 (1956)

27) MARZOCCHI, V. und BIZZOZERO, E.: Sulle consequenze della legatura del dotto di Stenone. Arch. Sci. med., 27, 173 - 187 (1903).

28) MITTERMAYER, Ch.: Oralpathologie für Studenten und Ärzte. F.K. Schattauer Verlag. Stuttgart - New York. 1976.

29) MORESTIN, H.: Contribution à l'étude du traitement des fistules salivaires consecutives aux blessures de guerre. Bull. Soc. Nat. Chir. Paris. 43, 845 - 855 (1918).

30) POPESKO, P.: Atlas der topographischen Anatomie der Haustiere. Erster Teil. Gustav-Fischer-Verlag. Jena. 1961.

31) ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik. 16. Aufl., Oldenbourgverlag. München - Wien. 1968.

32) SABUSSOW, G.H.: Zur Frage der Strukturveränderungen in der Ohrspeicheldrüse nach Unterbindung ihres Ausführungsganges. Zschr. mikrosk. - anat. Forsch., 9, 385 - 403 (1927).

33) SANDRITTER, W.und BENEKE, G.: Allgemeine Pathologie. 1. unveränderter Nachdruck. F.K. Schattauer-Verlag. Stuttgart - New York. 1974.

34) SEIFERT, G.: Über Spontanveränderungen der großen Kopfspeicheldrüsen bei Laboratoriumstieren. Beitr. path. Anat., 123, 299 - 332 (1960).

35) TAMARIN, A.: Secretory cell alterations associated with submaxillary gland duct ligation. In: Secretory mechanisms of salivary glands, ed. by L.H. Schneyer and Ch.A. Schneyer, p. 220 - 237. New York - London: Academic Press. 1967.

36) TAMARIN, A, and SREEBNY, L.M.: The rat submaxillary salivary gland. A correlative study by light and electron microscopy. J. Morph., 117, 295 - 352 (1965).

37) VOGT, K.: Die Ligatur des Ductus parotideus. Pathophysiologie - Indikation - Erfolgskontrolle. Mschr. Ohr.hk., Wien, 108/7, 324 - 329 (1974).

38) WALLENBORN, W.M., SYDNOR, T.A., HSU, Y.T. and FITZHUGH, G.S.: Experimental production of parotid gland atrophy by ligation of Stenson's duct and by irradiation. Laryngoscope, St. Louis. 74, 644 - 655 (1964).

Herrn Professor Dr. med. E. Steinbach danke ich sehr für die Überlassung des Themas, für die Herstellung der Fotos und für die Unterstützung beim Abfassen der Arbeit.

Frau Köpschall und Fräulein Rohbock danke ich für die technische Assistenz.

Lebenslauf

Am 27. 5. 1950 wurde ich, Alfred, Johannes Müller, als Sohn des Fred Müller und seiner Ehefrau Mathilde Müller, geb. Leichtle, in Blaubeuren geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die kath. Volksschule in Schelklingen und anschließend das Gymnasium in Blaubeuren, wo ich im Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1969 bis 1972 war ich als Freiwilliger bei der Sanitätstruppe der Bundeswehr.

Das Studium der Zahnheilkunde begann ich im April 1972 an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen, wo ich am 22. 6. 1977 das Staatsexamen der Zahnheilkunde bestand.